

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
17. Januar 2002 (17.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/04487 A2

(51) Internationale Patentklassifikation: C07K 14/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07973

(22) Internationales Anmeldedatum:  
11. Juli 2001 (11.07.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 33 505.5 11. Juli 2000 (11.07.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): IPF PHARMACEUTICALS GMBH (DE/DE);  
Feodor-Lynen-Strasse 31, 30625 Hannover (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FORSSMANN,  
Wolf-Georg (DE/DE); Blücherstrasse 5, 30175 Han-  
nover (DE). CONEJO-GARCIA, Jose-Ramon (ES/DE);  
Feodor-Lynen-Strasse 31, 30625 Hannover (DE). ADER-  
MANN, Knut (DE/DE); Feodor-Lynen-Strasse 31, 30625  
Hannover (DE).

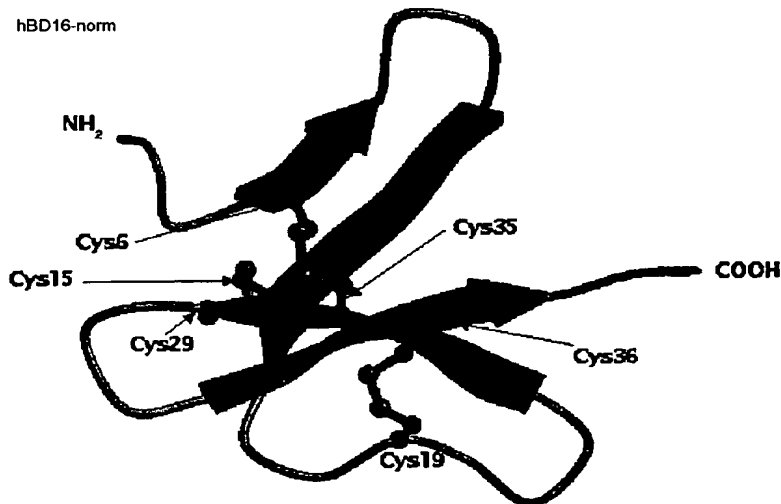
(74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Postfach 10 22  
41, 50462 Köln (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,  
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING AND USING NOVEL HUMAN DEFENSINS AS BIOLOGICALLY ACTIVE PRO-  
TEINS FOR TREATING INFECTIONS AND OTHER ILLNESSES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR GEWINNUNG UND ANWENDUNG NEUER HUMANER DEFENSINE ALS BIOLO-  
GISCHE AKTIVE EIWISSSTOFFE ZUR BEHANDLUNG VON INFEKTIONEN UND ANDEREN ERKRANKUNGEN



(57) Abstract: The invention relates to novel peptides taken from human blood, hBD-5 (human beta-defensin 5), hBD-6, hBD-7, hBD-8, hBD-10, hBD-11, hBD-12, hBD-13, hBD-14, hBD-15, hBD-16, hBD-17, hBD-18, hBD-19, hBD-20, hBD-22, hBD-23, hBD-24, hBD-25, hBD-26, hBD-27, hBD-28, hBD-29, hBD-30, hBD-31 and hBD-32 and the derivatives thereof, the structure of the same having been elucidated so that they can be used therapeutically, diagnostically and commercially as medicaments. Said peptides can be produced by means of biotechnological, recombinant methods and chemical synthesis, and can be proteolytically derived from corresponding precursor proteins.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 02/04487 A2

A6 - 10/091,166

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

**(57) Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft die neue Peptide aus menschlichem Blut, hBD-5 (humanes beta-Defensin-5), hBD-6, hBD-7, hBD-8, hBD-10, hBD-11, hBD-12, hBD-13, hBD-14, hBD-15, hBD-16, hBD-17, hBD-18, hBD-19, hBD-20, hBD-22, hBD-23, hBD-24, hBD-25, hBD-26, hBD-27, hBD-28, hBD-29, hBD-30, hBD-31 und hBD-32 und ihre Derivate, die zum Zwecke der therapeutischen, diagnostischen und gewerblichen Verwendung als Arzneimittel in ihrer Struktur aufgeklärt wurde. Die Peptide können mittels biotechnologischer, rekombinanter Verfahren, chemischer Synthese sowie aus korrespondierenden Vorläuferproteinen proteolytisch hergestellt werden.

Verfahren zur Gewinnung und Anwendung neuer humaner Defensine als  
biologisch aktive Eiweisstoffe zur Behandlung von Infektionen und anderen  
Erkrankungen

- 5 Die Erfindung betrifft Peptide vom human Defensintyp, ein Verfahren zur Gewinnung von dieser Peptide in reiner oder partiell aufgereinigter Form aus menschlichen und tierischen Körperflüssigkeiten, die die Fähigkeit besitzten, die bakterielle Invasion bei Entzündungserkrankungen zu verhindern, Nukleinsäuren, die für diese Peptide kodieren, Arzneimittel enthaltend diese  
10 Peptide, sowie Verwendungen dieser Peptide zur Behandlung verschiedener Erkrankungen.

Diese Peptide lassen sich insbesondere aus Haemofiltrat oder Haemodialysat aus menschlichem und tierischem Blut gewinnen. Diese Stoffe sind als humane  
15 Defensine klassifiziert und können zum Zwecke (1) der medizinischen und gewerblichen Verwendung als Medikament und (2) der Analyse von Erkrankungen benutzt werden.

Die Stoffe mit den Kurzbezeichnungen hBD-5 (humanes beta-Defensin-5),  
20 hBD-6, hBD-7, hBD-8, hBD-10, hBD-11, hBD-12, hBD-13, hBD-14, hBD-15, hBD-16, hBD-17, hBD-18, hBD-19, hBD-20, hBD-22, hBD-23, hBD-24, hBD-25, hBD-26, hBD-27, hBD-28, hBD-29, hBD-30, hBD-31 und hBD-32, wurden erstmals aus dem Haemofiltrat Nierenkranker nach Ultrafiltration am Haemodialyseapparat gewonnen und über einen antibakteriellen Hemmtest  
25 funktionell charakterisiert. Zur Darstellung der Defensinpeptide wurde ein patentiertes Verfahren (Forssmann, 1988; DE 3633707 C1) verfeinert, welches zuvor für Gewinnung von Eiweißstoffen aus Haemofiltrat erfunden wurde. Aus den mit diesem Verfahren gewonnenen Molekülen mit einem Molekulargewicht unter 20 kDalton, die bei veno-venöser oder arterio-venöser Shuntverbindung  
30 abfiltriert werden, können die Peptidfraktionen enthaltend die humanen Defensinpeptide durch einen Funktionstest erkannt werden. Das bisher bekannte Verfahren wurde benutzt, um die Rohpeptidextrakte zu gewinnen,

- 2 -

mit denen bei der Anwendung des LEHRERschen Radialdiffusionstest ein starker Effekt festgestellt wurde, indem das Wachstum von Bakterien in Kultur unter dem Einfluss dieser Substanz stark gehemmt wird.

5 Es wurde weiter festgestellt, dass bei weiteren Reinigungsverfahren diese biologischen Aktivitäten konzentriert werden konnten, bis schließlich verschiedene einheitliche Eiweißstoffe identifiziert und in ihrer Struktur aufgeklärt wurden. Vorteilhafterweise können diese Stoffe aus dem bisher als  
 10 wertlos betrachteten Haemofiltrat aufgereinigt werden, um als wirtschaftlich verwertbare Substanzen benutzt zu werden. Die erfindungsgemäßen Peptide lassen sich durch chemische Synthese und durch gentechnologische Produktion gewinnen, sie lassen sich einsetzen u.a. als pathognomonisches Diagnosemerkmal für die Analyse von entzündlichen Erkrankungen des Magen-Darm-, Respirations- und Urogenitaltraktes sowie anderer Epithelorgane.

15

Die vorliegende Erfindung betrifft Peptide mit der Aminosäuresequenz  
 $Z_N-C-X_m-X_1-X-C-X_2-X_n-C-X-X-X-X_3-X_o-C-X_p-C-C-Z_C$

wobei  $Z_N$  ein Aminosäurerest oder ein Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren ,  
 20  $Z_C$  ein Aminosäurerest oder ein Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,

$X$  = eine beliebige Aminosäure

$X_m$  = 3-6 beliebige Aminosäuren

$X_n$  = 2-3 Aminosäuren

$X_o$  = 5-9 Aminosäuren

25  $X_p$  = 4-6 Aminosäuren

$X_1$  = G, A oder P

$X_2$  = R, K, W, Q oder A ist

$X_3$  = E oder H ist.

Insbesondere bevorzugt werden Peptide mit den folgenden Sequenzen:

- 3 -

(a) hBD-5

Z<sub>N2</sub>-CRVRGGRCVLSCLPKEEQIGKCSTRGRKCC-Z<sub>C2</sub>

(b) hBD-6

5 Z<sub>N3</sub>-CGYGTARCRKKCRSQEYRIGRCPNTYACC-Z<sub>C3</sub>

(c) hBD-7

Z<sub>N4</sub>-CRRSEGFCQEYCNVYMETQVGYCSKKKDACC-Z<sub>C4</sub>

10 (d) hBD-8

Z<sub>N5</sub>-CKLGRGKCRKECLENEKPDGNCRLNFLCC-Z<sub>C5</sub>

(e) hBD-10

15 Z<sub>N7</sub>-CHMQQGICRLFFCHSGEKKRGICSDPWNRRCC-Z<sub>C7</sub>

(f) hBD-11

Z<sub>N8</sub>-CERPNGSCRDFCLETEIHVGRCLNSRPCC-Z<sub>C8</sub>

20 (g) hBD-12

Z<sub>N9</sub>-CNKLKGTCKNNCGKNEELIALCQKSLKCC-Z<sub>C9</sub>

(h) hBD-13

Z<sub>N10</sub>-CLNLSGVCRRDVCKVVEDQIGACRRRMKCC-Z<sub>C10</sub>

25 (i) hBD-14

Z<sub>N11</sub>-CWGKSGRCRTTCKESEVYYILCKTEAKCC-Z<sub>C11</sub>

(j) hBD-15

Z<sub>N12</sub>-CWNFRGSCRDECLKNERVYVFCVSGKLCC-Z<sub>C12</sub>

30

(k) hBD-16

Z<sub>N13</sub>-CWNNYVQGHCRKICRVNEVPEALCENGRYCC-Z<sub>C13</sub>

- 4 -

(l) hBD-17

Z<sub>N14</sub>-CWNLYGKCRYRCSKKERVYVYCINNKMCC-Z<sub>C14</sub>

5 (m)hBD-18

Z<sub>N15</sub>-CWNRSUGHCRKQCKDGEAVKDTCKNLRACC-Z<sub>C15</sub>

(n)hBD-19

Z<sub>N16</sub>-CLMGLGRCDHCHNVDEKEIQCKMKKCC-Z<sub>C16</sub>

10

(o)hBD-20

Z<sub>N17</sub>-CWMDGHCRLCKDGEDSIIRCRNRKRCC-Z<sub>C17</sub>(p)Z<sub>N</sub>Z<sub>Ch</sub>BD-22Z<sub>N19</sub>-CMGNSGICRASCKKNEQPYLYCRNCQSCC-Z<sub>C19</sub>

15

(q)hBD-23

Z<sub>N20</sub>-CWKGQGACQTYCTRQETYMHLCPDASLCC-Z<sub>C20</sub>

(r) hBD-24

20 Z<sub>N21</sub>-CELYQGMCRNACREYEQYLTCPNDQKCC-Z<sub>C21</sub>

(s) hBD-25

Z<sub>N22</sub>-CWIIKGHCRKNCKPGEQVKKPCKNGDYCC-Z<sub>C22</sub>

(t) hBD-26

25 Z<sub>N23</sub>-CYYGTGRCKRSCKEIERKKEKCGEKHICC-Z<sub>C23</sub>

(u)hBD-27

Z<sub>N24</sub>-CLGLPKCWNYRCEPLHLAYAFYCLLPTSCC-Z<sub>C24</sub>

30 (v)hBD-28

Z<sub>N25</sub>-CVSNTPGYCRTCCHWGETALFMCNASRKCC-Z<sub>C25</sub>

- 5 -

(w)hBD-29

 $Z_{N26}$ -CWKNNVGHCRRRCLDTERYILLCRNKLSCC- $Z_{C26}$ 

(x)hBD-30

5  $Z_{N27}$ -CFNKVTGYCRKKCKVGERYEIGCLSGKLCC- $Z_{C27}$ 

(y)hBD-31

 $Z_{N28}$ -CLNDVGICKKKCKPEEMHVKNWAMCGKQRDCC- $Z_{C28}$ 

10 (z)hBD-32

 $Z_{N29}$ -CWNFRGSCRDECLKNERVYVFCVSGKLCC- $Z_{C29}$ 

wobei

15

$Z_{N2}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest IINTLQKYY und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

$Z_{C2}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RRKK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

$Z_{N3}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EFELDRI und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

25  $Z_{C3}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LRKWDESLNRTKP und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

$Z_{N4}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKVVD und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

30  $Z_{C4}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LH, bedeutet,

- 6 -

- $Z_{N5}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EFAVCES und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{C5}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RQRI und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{N7}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest NTI und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{C7}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VSNTDEEGKEKPEMD und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{N8}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest GKFKEI und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{C8}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LPLGHQPRIEST und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{N9}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest NAFFDEK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{C9}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RTIQP und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{N10}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest DLGPVEGH und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{C10}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RTWWIL und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,



- 7 -

- $Z_{N11}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EVMK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{C11}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VDPKYVPVKPKL und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{N12}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RIET und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{C12}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKPKDQPHLPQHIKN und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{N13}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest TEQLKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{C13}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LNIKELEA und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{N14}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest TPGGTQR und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{C14}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VKPKYQPKERWWPF und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{N15}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest PAYSGEKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{C15}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest IPSNEDHRRV und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

- $Z_{N16}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest FIGLRR und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{C16}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VGPKVVLIK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{N17}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VE, bedeutet,
- $Z_{C17}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VPSR und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{N19}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest HILR und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{C19}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LQSYMR und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{N20}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EFKR und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{C20}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LSYALK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{N21}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest PWNP und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{C21}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKLSVK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- $Z_{N22}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest QKS und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

- 9 -

- Z<sub>C22</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest IPSNTDS und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z<sub>N23</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest GWIRR und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- 5 Z<sub>C23</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VPKEKDK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- 10 Z<sub>N24</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest QSS und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z<sub>C24</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LE, bedeutet,
- 15 Z<sub>N25</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest GSK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z<sub>C25</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest ISYSFLPK, bedeutet,
- 20 Z<sub>N26</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest FEPQK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z<sub>C26</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest ISIISHEY, bedeutet,
- 25 Z<sub>N27</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,
- Z<sub>C27</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest ANDEEEK, bedeutet,
- 30 Z<sub>N28</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest WYVKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

- 10 -

Z<sub>C28</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VPADR, bedeutet,

Z<sub>N29</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest IET und seine N-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet,

Z<sub>C29</sub> einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LK, bedeutet,

und die zyklischen, amidierten, acetylierten, sulfatierten, phosphorylierten, glycosylierten, und oxydierten Derivate sowie Peptidfragmente, die aus den oben beschriebenen Aminosäuresequenzen abgeleitet werden.

Für die oben beschriebenen neuen Defensinpeptide wurden folgende kodierende Nukleinsäuresequenzen (cDNAs) gefunden, die auch Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind:

(a) hBD-5

ATGAGGATCCATTATCTTCTGTTTGCTTTGCTCTTCCTGTTTTTGGTGCCTGTTCC  
AGGTCATGGAGGAATCATAAACACATTACAGAAATATTATTGCAGAGTCAGAGGC  
GGCCGGTGTGCTGTGCTCAGCTGCCTTCCAAAGGAGGAACAGATCGGCAAGTGC  
TCGACGCGTGGCCGAAAATGCTGCCGAAGAAAGAAA

(b) hBD-6

CGAATTTGAATTGGACAGAATATGTGGTTATGGGACTGCCCGTTGCCGGAAGAA  
ATGTCGCAGCCAAGAATACAGAATTGGAAGATGTCCCAACACCTATGCATGCTGT  
TTGAGAAAATGGGATGAGAGCTTACTGAATCGTACAAAACCC

(c) hBD-7

ATTTAAAAGTTGTTGACTGCAGGAGAAGTGAAGGCTTCTGCCAAGAATACTGTAA  
TTATATGGAAACACAAGTAGGCTACTGCTCTAAAAAGAAAGACGCCTGCTGTTTA  
CATTAAAACCTGATGTTGC

(d) hBD-8

- 11 -

TTTGCTGTCTGTGAGTCGTGCAAGCTTGGTCGGGGAAAATGCAGGAAGGAGTGC  
TTGGAGAATGAGAAGCCCGATGGAAATTGCAGGCTGAACTTTCTCTGCTGCAGA  
CAGAGGATC

## 5 (e) hBD-10

AAATACCATCTGCCGTATGCAGCAAGGGATCTGCAGACTTTTTTTCTGCCATTCT  
GGTGAGAAAAAGCGTGACATTTGCTCTGATCCCTGGAATAGGTGTTGCGTATCAA  
ATACAGATGAAGAAGGAAAAGAGAAACCAGAGATGGATGGCAGATCTGGGATCT  
AAAATATAAGCTCCC

10

## (f) hBD-11

AGGGGAGCGGGCTACTCACCTCCAGCCTTTTGTCTATCCAGGGGCAAATTCAAGG  
AGATCTGTGAACGTCCAAATGGCTCCTGTCTGGGACTTTTGCCTCGAAACAGAAAT  
CCATGTTGGGAGATGTTTAAATAGCCGACCCTGCTGCCTGCCTCTGGGGCATCA  
15 ACCAAGAATTGAGAGCACTACACCCAAAAAGGAC

15

## (g) hBD-12

CTCAAGACCCACCCCAGTCATGAGGACTTTCCCTTTTCTCTTTGCCGTGCTCTTCT  
TTCTGACCCCAGCCAAGAATGCATTTTTTGATGAGAAATGCAACAACTTAAAGG  
20 GACATGCAAGAACAATTGCGGGAAAAATGAAGAACTTATTGCTCTCTGCCAGAA  
GTCTCTGAAATGCTGTCTGGACCATCCAGCCATGTGGGAGCATTATAGAT

20

## (h) hBD-13

GTGATTTGGGTCTGTGGAAGGTCATTGTCTCAATTTGTCTGGTGTTCGAGAAG  
25 AGATGTCTGCAAAGTAGTAGAAGATCAAATTGGTGCCTGCCGAAGAAGGATGAA  
GTGTTGTAGAACATGGTGGATTTTAATGCCAATTCCAACACCACTTATCATGTCA  
GATTATCAAGAACCCCTTAAACATAAGTTGAAA

25

## (i) hBD-14

GAAGTCATGAAATGTTGGGGCAAGTCAGGCAGGTGCAGAACAACATGTAAAGAA  
30 AGTGAAGTATACTATATATTATGCAAACTGAGGCTAAGTGCTGTGTGGATCCCA  
AGTATGTACCTGTAAAACCAAAATTAACAGACACAAATACAAGCCTGGAATCAAC

30

- 12 -

TTCTGCAGTCTGACACCTCTCTTCCAACCTTGAGTCTCAACATCATGGGATCCTG  
CAGTTCTAT

## (j) hBD-15

5 GCAGGATTGAAACATGTTGGAATTTTCGTGGCTCCTGCCGTGACGAATGCCTGA  
AGAATGAAAGGGTCTATGTTTTCTGCGTGAGTGGTAAACTGTGCTGTTTGAAGCC  
CAAGGACCAGCCACATTTACCACAGCATATAAAGAAT

## (k) hBD-16

10 TGAGGAAGGTAGCATAGTGTGCAGTTCCTGGACCAAAGCTTTGGCTGCACCT  
CTTCTGGAAAGCTGGCCATGGGGTCTTCATGATCATTGCAATTCTGCTGTTCCAG  
AAACCCACAGTAACCGAACAACCTTAAGAAGTGCTGGAATAACTATGTACAAGGAC  
ATTGCAGGAAAATCTGCAGAGTAAATGAAGTGCCTGAGGCACTATGTGAAAATG  
GGAGATACTGTTGCCTCAATATCAAGGAACTGGAAGCATGTAAAAAATTACAAA  
15 GCCACCTCGTCCAAAGCCAGCAACACTTGCACTGACTCTTCAAGACTATGTTACA  
ATAATAGAAAATTTCCCAAGCCTGAAGACACAGTCTACA

## (l) hBD-17

GGACTTGCAGCTTCATTTTGGGCTGCCTTAGCCATGAAGCTCCTTTTGCTGACTT  
20 TGA CTGTGCTGCTGCTCTTATCCCAGCTGACTCCAGGTGGCACCCAAAGATGCTG  
GAATCTTTATGGCAAATGCCGTTACAGATGCTCCAAGAAGGAAAGAGTCTATGTT  
TACTGCATAAATAATAAAATGTGCTGCGTGAAGCCCAAGTACCAGCCAAAAGAAA  
GGTGGTGGCCATTT

## 25 (m) hBD-18

TTCCCAAGGACCATGAACTCCTGCTGCTGGCTCTTCCTATGCTTGTGCTCCTAC  
CCCAAGTGATCCCAGCCTATAGTGGTGAAAAAAATGCTGGAACAGATCAGGGC  
ACTGCAGGAAACAATGCAAAGATGGAGAAGCAGTGAAAGATACATGCAAAAATC  
TTCGAGCTTGCTGCATTCCATCCAATGAAGACCACAGGCGAGTTCCTGCGACATC  
30 TCCCACACCTTGAGTGACTCAACACCAGGAATTATTGATGATATTTTAACAGTAA  
GGTTCACGACAGACTACTTTGAAGTAAGCAGCAAGAAAGATATGGTTGAAGAGT  
CTGAGGCGGGGAAGGGGAACTGAGACCTCTCTTCCAAATGTTCACCATAGCTCA

## (n)hBD-19

ACCATGAAGCTCCTTTTTCTATCTTTGCCAGCCTCATGCTACAGTACCAGGTGA  
ACACAGAATTTATTGGCTTGAGACGCTGTTTAATGGGTTTGGGGAGATGCAGGG  
5 ATCACTGCAATGTGGATGAAAAAGAGATACAGAAATGCAAGATGAAAAAATGTTG  
TGTTGGACCAAAAGTGGTTAAATTGATTAAAACTACCTACAATATGGAACACCA  
AATGTACTTAATGAAGACGTCCAAGAAATGCTAAAACCTGCCAAGAATTCTAGTG  
CTGTGATACAAAGAAAACATATTTTATCTGTTCTCCCCCAAATCAAAGCACTAGC  
TTTTTTGCTAATACCAACTTTGTCATCATTCCAAATGCCACCCCTATGAACTCTGC  
10 CACCATCAGCACTATGACCCAGGACAGATCACATACACTGCTACTTCTACCAAG  
AGTAACACCAAAAGAAAGCAGAGATTCTGCCACTGCCTCGCCACCACCAGCACCA  
CCTCCACCAAACATACTGCCAACACCATCACTGGAGCTAGAGGAAGCAGAAGAG  
CAG

## 15 (o)hBD-20

TAGAGTGTTGGATGGATGGACACTGCCGGTTGTTGTGCAAAGATGGTGAAGACA  
GCATCATACGCTGCCGAAATCGTAAACGGTGCTGTGTTCCCTAGTCGTTATTTAAC  
AATCCAACCAAGTAACAATTCATGGAATCCTTGGCTGGACCACTCCTCAGATGTCC  
ACAACAGCTCCAAAAATGAAGACAAATATACTAATAGATAGAAA

20

## (p)hBD-22

AGCAAAGCTCATCTCTGCCGTGCTGCAGGGAACCCTATTTCCCTCCCCTGCAGCT  
CAGCCACCTCCTCCTCTCAGGTCTGCCAGCCATGAACTTCTTTACCTGTTTCTTG  
CCATCCTTCTGGCCATAGAAGAACCAGTGATATCAGGCAAACGCCACATCCTTCG  
25 ATGCATGGGTAACAGTGGAATTTGTAGGGCCTCTTGCAAAAAGAACGAACAGCC  
CTACCTCTATTGCAGAAATTGTCAGTCCTGCTGCCTCCAGTCCTACATGAGGATA  
AGCATTTCTGGCAAAGAGGAAAATACCGACTGGTCTTATGAGAAGCAGTGGCCA  
AGACTACCT

## 30 (q)hBD-23

- 14 -

TGAATTCAAACGGTGCTGGAAGGGTCAAGGGGCCTGCCAACTTACTGCACAAG  
GCAAGAACTTACATGCACCTGTGCCCCGGATGCGTCCCTGTGCTGTCTCTCCTAT  
GCATTGAAACCTCCACCGGTCCCCAAGCATGAATATGAG

5 (r) hBD-24

CCTTGGAATCCATGTGAGCTTTACCAAGGCATGTGCAGAAACGCCTGCAGAGAA  
TATGAAATCCAATACTTAACCTGCCCAAATGATCAAAAGTGCTGCCTGAAACTTTC  
TGTGAAAATAACCAGTTCTAAAAATGTGAAGGAGGATTACGACTCTAACTCCAAC  
TTGTCAGTTACAAACAGTTCAAGCTACTCTCACATT

10

(s) hBD-25

CCAAAAATCTTGCTGGATCATAAAAGGACACTGCAGGAAAAACTGCAAACCTGGT  
GAACAGGTAAAAAGCCATGTAAAAATGGTGACTATTGCTGCATTCCAAGCAACA  
CAGATTCT

15

(t) hBD-26

ATGGATGGATCAGAAGGTGCTATTATGGAAGTGGCAGATGCAGGAAATCATGCA  
AAGAAATTGAGAGGAAGAAAGAAAAATGTGGGGAAAAACATATTTGCTGTGTCC  
CTAAAGAAAAGGATAAACTATCACACATTACGACCAAAAAGAGACAAGTGAGCT  
ATATATC

20

(u) hBD-27

CAATCCTCCTGCCTTGGCCTCCCAAAGTGCTGGAATTATAGGTGTGAGCCACTGC  
ACCTGGCCTATGCCTTTTATTGCCTCCTGCCTACCTCCTGCTGTTTGAATGTGA  
AAGCAAGACTGGAGCTCTACCTTGGACTATGAAAAACAAGGACCTCACC

25

(v) hBD-28

GGGTCAAAATGTGTGAGTAACACCCCAGGATACTGCAGGACATGTTGCCACTGG  
GGGGAGACAGCATTGTTTCATGTGCAACGCTTCCAGAAAATGCTGCATCAGCTACT  
CCTTCCTGCCGAAGCCTGACCTACCACAGCTCATCGGTAACCACTGGCAATCAAG  
GAGAAGAAACACACAAAGGAAAGACAAGAAGCAACAAACGACCGTAACATCA

30



- 15 -

## (w)hBD-29

TTTGAACCCCAAAAATGTTGGAAGAATAATGTAGGACATTGCAGAAGACGATGTT  
TAGATACTGAAAGGTACATACTTCTTTGTAGGAACAAGCTATCATGCTGCATTTCT  
ATAATATCACATGAATATACTCGACGACCAGCATTTCTGTGATTCACCTAGAGG  
5 ATATAACATTGGATTATAGTGATGTGGACTCTTTTACTGGTTCCCCAGTATCTATG  
TTGAATGATCTGATAACATTTGACACAATAAATTTGGAGAAACCATGACACCTG  
AGACCAATACTCCTGAGACTACTATGCCACCATCTGAGGCCACTACTCCCGAGAC  
TACTATGCCACCATCTGAGACTGCTACTTCCGAGACTATGCCACCACCTTCTCAG  
ACAGCTCTTACTCATAAT

10

## (x) hBD-30

CTCAAAAAATGCTTCAATAAAGTAACAGGCTATTGCAGGAAGAAATGCAAG  
GTAGGAGAAAGATATGAAATAGGATGTCTAAGTGGGAAATTATGTTGTGCT  
AATGATGAAGAAGAGAAAAACATGTGTCAATTAAGAAGCCACATCAACATT  
15 CTGGTGAGAAGCTGAGTGTGCTGCAGGATTACATCATCTTACCCACCATCA  
CCATTTTCACAGTC

15

## (y)hBD-31

ATGAAGTCCCTACTGTTCAACCCTTGCAAGTTTTTATGCTCCTGGCCCAATTGG  
20 TCTCAGGTAATTGGTATGTGAAAAAGTGTCTAAACGACGTTGGAATTTGCAA  
GAAGAAGTGCAAACCTGAAGAGATGCATGTAAAGAATGGTTGGGCAATGTG  
CGGCAAACAAAGGGACTGCTGTGTTCCAGCTGACAGACGTGCTAATTATCC  
TGTTTTCTGTGTCCAGACAAAGACTACAAGAATTTCAACAGTAACAGCAACA  
ACAGCAACAACAACCTTTGATGATGACTACTGCTTCGATGTCTTCGATGGCTC  
25 CTACCCCGTTTCTCCCACTGGT

25

## (z) hBD-32

ATTGAAACATGTTGGAATTTTCGTGGCTCCTGCCGTGACGAATGCCTGAAG  
AATGAAAGGGTCTATGTTTTCTGCGTGAGTGGTAAACTGTGCTGTTTGAAGC  
30 CCAAGGACCAGCCACATTTACCACAGCATATAAAGAAT

30

- 16 -

Während durch die Analyse der entsprechenden kodierenden Nukleotidsequenzen die Gene der neuen Defensinpeptide hBD-5, hBD-6, hBD-7, hBD-8, hBD-10, hBD-11, hBD-12 und hBD-13, auf Chromosom 8 gefunden wurden, konnten die Gene der erfindungsgemäßen neuen Defensinpeptide  
5 hBD-14, hBD-15, hBD-16, hBD-17, hBD-18, hBD-19, hBD-20, hBD-22, hBD-23, hBD-24, hBD-25, hBD-26, hBD-27, hBD-28, hBD-29, hBD-30, hBD-31 und hBD-32 überraschenderweise Chromosom 20 zugeordnet werden.

10 Damit ist weiter Aufgabe der vorliegenden Erfindung, die neuen Peptide hBD-5 bis hBD-32 bereitzustellen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß diese jeweils als ein gut zugängliches Arzneimittel mit biologisch und therapeutischer Aktivität eines natürlichen Stoffes verwandt werden können.

15 Die vorliegende Erfindung stellt des weiteren ein Herstellungsverfahren für die erfindungsgemäßen Peptide sowie die Verwendung der erfindungsgemäßen Peptide als Arzneimittel für verschiedene therapeutische und diagnostische Indikationen bereit. Dazu können die Defensinpeptide als hochreine Stoffe oder - wenn für die bestimmte Verwendung ausreichend - innerhalb eines teilweise aufgereinigten Peptidgemisches oder als Gemisch mehrerer der  
20 erfindungsgemäßen hochreinen Defensinpeptide verwandt werden.

Die erfindungsgemäßen Peptide können eingesetzt werden zur Behandlung von Erkrankungen, die bei bakteriellen Organbesiedlungen entstehen.

25 Die erfindungsgemäßen Peptide sind weiterhin einsetzbar zur Behandlung von Erkrankungen des menschlichen Organismus, insbesondere mit Beteiligung des Magen-Darm-Traktes, der Atemwege und des Urogenitalapparates.

30 Die erfindungsgemäßen Peptide können in einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung eingesetzt werden zur Behandlung von Erkrankungen des menschlichen Organismus, insbesondere mit Beteiligung des Integumentes und seiner Anhangsdrüsen.

- 17 -

Die erfindungsgemäßen Peptide können auch eingesetzt werden zur Behandlung von Systemerkrankungen bei Überproduktion oder Mangel der Defensinpeptide, insbesondere durch gegen die Defensinpeptide gebildete Antikörper oder zur Verwendung in der Substitutionstherapie.

5

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung können die erfindungsgemäßen Peptide zur Behandlung von chronischen Erkrankungen, teils vergesellschaftet mit den bereits erwähnten Erkrankungen eingesetzt werden, indem diese in geeigneter Form für die Behandlung benutzt werden.

10

Die erfindungsgemäßen Peptide können weiterhin eingesetzt werden zur Behandlung von Erkrankungen im akuten Stadium.

Die erfindungsgemäßen Peptide können eingesetzt werden zur Behandlung der  
15 Störung der Fertilität, insbesondere bei Krankheiten der mit Oocyten verbundenen Spermienpenetrationsstörungen und Inidationsstörungen sowie Maturationsstörungen im männlichen Reproduktionsapparates, sowie als Kontrazeptivum.

20 Die erfindungsgemäßen Peptide können eingesetzt werden zur Diagnose der bereits erwähnten Erkrankungen, indem beispielsweise Antikörper gegen eines oder mehrere der erfindungsgemäßen Peptide oder seiner Derivate oder ihrer Fragmente hergestellt werden und die Blutkonzentration eines oder mehrerer der erfindungsgemäßen Peptide über immunologische Verfahren gemessen  
25 wird.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiter verschiedene Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen neuen Defensinpeptide oder ihrer Derivate dadurch gekennzeichnet, dass dieses über eine prokaryontische oder eine  
30 eukaryontische Expression hergestellt und chromatographisch gereinigt werden, sowie ein weiteres Verfahren zur Herstellung der Defensinpeptide ihrer Derivate, indem man sie aus menschlichem Blut über Chromatographie-

- 18 -

Verfahren in bekannter Weise isoliert, und schließlich ein Verfahren zur Herstellung der Defensinpeptide oder ihrer Derivate, indem man diese Defensinpeptide durch die üblichen Verfahren der Festphasen- und Flüssigphasen-Synthese aus den geschützten Aminosäuren, die in der angegebenen Sequenz enthalten sind, herstellt, deblockiert und es mit den gängigen Chromatographie-Verfahren reinigt.

Die Defensinpeptide werden chemisch synthetisiert und als Arzneimittel zubereitet. Auch die gentechnologische Herstellung durch Verwendung übliche Vektoren ist erarbeitet. Auf diesem Wege wird die neuen Defensinpeptide sowohl (1) in prokaryontischen als auch (2) in eukaryontischen Organismen hergestellt. Hierfür stehen verschiedene Expressionsvektoren routinemässig zur sekretorischen oder direkten cytoplasmatischen Expression zur Verfügung.

Die Arzneimittelzubereitungen enthalten eines oder mehrere der erfindungsgemäßen neuen Defensinpeptide oder ein physiologisch verträgliches Salz dieser Peptide. Die Form und Zusammensetzung der Arzneimittel, welche eines oder mehrere der neuen Defensinpeptide enthalten, richtet sich nach der Art der Verabreichung. Die Arzneimittel eines oder mehrere der neuen Defensinpeptide enthaltend können parenteral, intranasal, oral und mittels Inhalation verabreicht werden. Vorzugsweise werden diese Arzneimittel enthaltend eines oder mehrere der neuere Defensinpeptide mit einem Injektionspräparat, entweder als Lösung oder als Lyophilisat zur Auflösung unmittelbar vor Gebrauch konfektioniert. Die Arzneimittelzubereitungen können außerdem Hilfsstoffe enthalten, die abfülltechnisch bedingt sind, einen Beitrag zur Löslichkeit, Stabilität oder Sterilität des Arzneimittels leisten oder den Wirkungsgrad der Aufnahme in den Körper erhöhen.

Die zu verabreichende Tagesdosis für die erfindungsgemäßen Defensinpeptide hängt von der Indikation und der Anwendung bestimmter Derivate ab. Bei i.v./i.m. Injektion liegt sie im Bereich von 100 bis 1200 Einheiten ( $\mu\text{g}$ )/Tag, bei

täglicher subcutaner Injektion vorzugsweise bei 300 - 2400 Einheiten ( $\mu\text{g}$ )/Tag.

Die Bestimmung der biologischen Aktivität für die erfindungsgemäßen neuen  
5 Defensinpeptide basiert auf Messungen gegen international gebräuchliche Referenzpräparationen für antibiotische Substanzen.

Die erfindungsgemäßen neuen Defensinpeptide hBD-5, hBD-6, hBD-7, hBD-8, hBD-10, hBD-11, hBD-12, hBD-13, hBD-14, hBD-15, hBD-16, hBD-17, hBD-18, hBD-19, hBD-20, hBD-22, hBD-23, hBD-24, hBD-25, hBD-26, hBD-27,  
10 hBD-28, hBD-29, hBD-30, hBD-31 und hBD-32, sind dadurch gekennzeichnet, dass sie sich besonders auch für die Langzeit-Therapie bei Infektionserkrankungen eignen, da sie über eine ausgezeichnete biologische Wirksamkeit verfügen und andererseits auch bei Dauerbehandlung keine Immunreaktion auslösen.

15

Aufgrund der biologischen Wirkung der erfindungsgemäßen Defensinpeptide ist gezeigt, dass die erfindungsgemäßen Präparate weiter als Mittel zur Therapie von infektiösen Erkrankungen vieler Epithelorgane anwendbar sind.

20 Zur Bestimmung der Aktivität wurden beispielhaft die Peptide hBD10, hBD17 und hBD19 auf ihre antimikrobielle Wirkung hin getestet. Im Radial-Diffusions-Assay konnten die in Tabelle 1 angegebenen Aktivitäten der Peptide gegen verschiedene Bakterienstämme gemessen werden. Dabei bedeutet (+) die Bildung eines Hemmhofes und (-) keine Bildung eines Hemmhofs. Tabelle 1

	hBD10	hBD17	hBD19
<i>Escherichia coli</i>	(+)	(+)	(+)
<i>Staphylococcus carnosus</i>	(+)	(+)	(+)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	(+)	(+)	(-)

25 Für eine genauere Bestimmung der antibiotischen Aktivität wurde die minimale inhibitorische Konzentration (MIC) der o.g. Defensine nach Standardmethoden bestimmt. Die Befunde sind in Tabelle 2 angegeben, wobei die MIC-Werte Konzentrationen in [ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ] entsprechen (nd = nicht gemessen). Tabelle 2

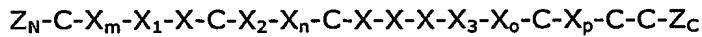
	hBD10	hBD17	hBD19
<i>Escherichia coli</i>	nd	nd	nd
<i>Staphylococcus carnosus</i>	<50	<25	<25
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	nd	nd	nd

Weiterhin wurden Strukturanalysen mit hBD16 durchgeführt. Abbildung 1 zeigt die in Lösung gefundene NMR-Struktur von hBD16.

- 5 Die räumliche Lage der Cysteine Cys 6, 15, 29 und 35 zeigt, dass die Verbrückung dieser Positionen nicht zwingend eine Strukturveränderung bedeuten muss, die zu einer Verminderung der Aktivität führt. Dieses konnte anhand des Vergleichs zweier Verbrückungsmuster gezeigt werden (Figur 2).

Patentansprüche

## 5 1. Peptide mit der Aminosäuresequenz



wobei  $Z_N$  ein Aminosäurerest oder ein Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren ,  
 $Z_C$  ein Aminosäurerest oder ein Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,

10  $X$  = eine beliebige Aminosäure

$X_m$  = 3-6 beliebige Aminosäuren

$X_n$  = 2-3 Aminosäuren

$X_o$  = 5-9 Aminosäuren

$X_p$  = 4-6 Aminosäuren

15  $X_1$  = G, A oder P

$X_2$  = R, K, W, Q oder A ist

$X_3$  = E oder H ist.

## 2. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

20 (aa) hBD-5



$Z_{N2}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,  
 insbesondere den Peptidrest IINTLQKYY und seine N-terminal verkürzten  
 Fragmente und  $Z_{C2}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30

25 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RRKK und seine C-terminal  
 verkürzten Fragmente, bedeutet bedeutet.

## 3. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

- 22 -

## (bb) hBD-6

 $Z_{N3}$ -CGYGTARCRKKCRSQEYRIGRCPNTYACC- $Z_{C3}$ 

- $Z_{N3}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EFELDRI und seine N-terminal verkürzten  
5 Fragmente und  $Z_{C3}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LRKWDESLLNRTKP und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

## 4. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

## 10 (cc) hBD-7

 $Z_{N4}$ -CRRSEGFQCYCNMETQVGYCSKKKDACC- $Z_{C4}$ 

- $Z_{N4}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKVVD und seine N-terminal verkürzten  
Fragmente und  $Z_{C4}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30  
15 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LH, bedeutet.

## 5. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

## (dd)hBD-8

 $Z_{N5}$ -CKLGRGKCRKECLENEKPDGNCRLNFLCC- $Z_{C5}$ 

- $Z_{N5}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EFAVCES und seine N-terminal verkürzten  
Fragmente und  $Z_{C5}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30  
Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RQRI und seine C-terminal  
verkürzten Fragmente, bedeutet.

25

## 6. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

## (ee) hBD-10

 $Z_{N7}$ -CHMQQGICRLFFCHSGEKKRGICSDPWNRRCC- $Z_{C7}$ 

- $Z_{N7}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,  
30 insbesondere den Peptidrest NTI und seine N-terminal verkürzten Fragmente  
und  $Z_{C7}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30  
Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VSNTDEEGKEKPEMD und seine C-



terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

7. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(ff) hBD-11

5  $Z_{N8}$ -CERPNGSCRDFCLETEIHVGRCLNSRPCC- $Z_{C8}$

$Z_{N8}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest GKFKEI und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C8}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LPLGHQPRIEST und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

8. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(gg)hBD-12

$Z_{N9}$ -CNKLKGTCKNNCGKNEELIALCQKSLKCC- $Z_{C9}$

15  $Z_{N9}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest NAFFDEK und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C9}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RTIQP und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

9. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(hh)hBD-13

$Z_{N10}$ -CLNLSGVCRRDVCKVVEDQIGACRRRMKCC- $Z_{C10}$

25  $Z_{N10}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest DLGPVEGH und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C10}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RTWWIL und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

30 10. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

(ii) hBD-14

$Z_{N11}$ -CWGKSGRCRTTCKESEVYYILCKTEAKCC- $Z_{C11}$

$Z_{N11}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EVMK und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C11}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VDPKYVPVKPKL und seine C-terminal verkürzten Fragmente bedeutet.

11. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz  
(jj)hBD-15

$Z_{N12}$ -CWNFRGSCRDECLKNERVYVFCVSGKLCC- $Z_{C12}$

$Z_{N12}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest RIET und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C12}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKPKDQPHLPQHIKN und seine C-terminal verkürzten Fragmente bedeutet.

12. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz  
(kk)hBD-16

$Z_{N13}$ -CWNNNYVQGHCRKICRVNEVPEALCENGRYCC- $Z_{C13}$

$Z_{N13}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest TEQLKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C13}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LNIKELEA und seine C-terminal verkürzten Fragmente bedeutet.

13. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz  
(ll)hBD-17

$Z_{N14}$ -CWNLYGKCRYRCSKKERVYVYCINNKMCC- $Z_{C14}$

$Z_{N14}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest TPGGTQR und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C14}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VKPKYQPKERWWPF und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

14. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz  
(mm)hBD-18

$Z_{N15}$ -CWNRS GHCRKQCKDGEAVKDTCKNLRACC- $Z_{C15}$

- 5  $Z_{N15}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest PAYSGEKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C15}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest IPSNEDHRRV und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

10

15. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz  
(nn)hBD-19

$Z_{N16}$ -CLMGLGRCDHCVNDEKEIQCKMKKCC- $Z_{C16}$

- 15  $Z_{N16}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest FIGLRR und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C16}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VGPKVVKLIK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

- 20 16. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz  
(oo)hBD-20

$Z_{N17}$ -CWMDGHCRLCKDGEDSIIRCNRRKRCC- $Z_{C17}$

- 25  $Z_{N17}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VE und  $Z_{C17}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VPSR und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

17. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz  
(pp)hBD-22

- 30  $Z_{N19}$ -CMGNSGICRASCKKNEQPYLYCRNCQSCC- $Z_{C19}$

$Z_{N19}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest HILR und seine N-terminal verkürzten Fragmente,

bedeutet und  $Z_{C19}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LQSYMR und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

- 5 18. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz  
(qq)hBD-23

$Z_{N20}$ -CWKGQGACQTYCTRQETYMHLCPDASLCC- $Z_{C20}$

- $Z_{N20}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest EFKR und seine N-terminal verkürzten Fragmente  
10 und  $Z_{C20}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LSYALK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

19. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz  
15 (rr)hBD-24

$Z_{N21}$ -CELYQGMCRNACREYEIQYLTCNDQKCC- $Z_{C21}$

- $Z_{N21}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest PWNP und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C21}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30  
20 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LKLSVK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

20. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz  
(ss)hBD-25

25  $Z_{N22}$ -CWIIKGHCRKNCKPGEQVKKPKNGDYCC- $Z_{C22}$

- $Z_{N22}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest QKS und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C22}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest IPSNTDS und seine  
30 C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

21. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

## (tt)hBD-26

 $Z_{N23}$ -CYYGTGRCKRKSCKEIERKKEKCGEKHICC- $Z_{C23}$ 

- 5  $Z_{N23}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest GWIRR und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C23}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VPKEKDK und seine C-terminal verkürzten Fragmente, bedeutet.

## 22. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

## 10 (uu)hBD-27

 $Z_{N24}$ -CLGLPKCWNYRCEPLHLAYAFYCLLPSTCC- $Z_{C24}$ 

- 15  $Z_{N24}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest QSS und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C24}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LE, bedeutet.

## 23. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

## (vv)hBD-28

 $Z_{N25}$ -CVSNTPGYCRTCCHWGETALFMCNASRKCC- $Z_{C25}$ 

- 20  $Z_{N25}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest GSK und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C25}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest ISYSFLPK, bedeutet.

## 25 24. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz

## (ww)hBD-29

 $Z_{N26}$ -CWKNNVGHCRRRCLDTERYILLCRNKLSCC- $Z_{C26}$ 

- 30  $Z_{N26}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest FEPQK und seine N-terminal verkürzten Fragmente und  $Z_{C26}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest ISIISHEY, bedeutet.

25. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz  
(xx)hBD-30

$Z_{N27}$ -CFNKVTGYCRKKCKVGERYEIGCLSGKLCC- $Z_{C27}$

5  $Z_{N27}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,  
insbesondere den Peptidrest LKK und seine N-terminal verkürzten Fragmente  
und  $Z_{C27}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30  
Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest ANDEEEK, bedeutet.

10 26. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz  
(yy)hBD-31

$Z_{N28}$ -CLNDVGICKKKCKPEEMHVKNWAMCGKQRDCC- $Z_{C28}$

$Z_{N28}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,  
insbesondere den Peptidrest WYVKK und seine N-terminal verkürzten  
Fragmente und  $Z_{C28}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30  
15 Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest VPADR, bedeutet.

27. Peptid nach Anspruch 1 mit der Aminosäuresequenz  
(zz) hBD-32

$Z_{N29}$ -CWNFRGSCRDECLKNERVYVFCVSGKLCC- $Z_{C29}$

20  $Z_{N29}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30 Aminosäuren,  
insbesondere den Peptidrest IET und seine N-terminal verkürzten Fragmente  
und  $Z_{C29}$  einen Aminosäurerest oder einen Peptidrest von bis zu 30  
Aminosäuren, insbesondere den Peptidrest LK, bedeutet.

25 28. Peptide nach einem der Ansprüche 1 bis 27, wobei die Peptide die  
zyklischen, amidierten, acetylierten, sulfatierten, phosphorylierten,  
glycosylierten, und oxydierten Derivate sowie Peptidfragmente, die aus den  
oben beschriebenen Aminosäuresequenzen abgeleitet werden und eine  
ähnliche biologische Aktivität aufweisen, sind.

30

29. Verfahren zur Herstellung der Defensinpeptide oder ihrer Derivate und  
Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28, dadurch

- 29 -

gekennzeichnet, dass diese über eine prokaryontische oder eine eukaryontische Expression hergestellt und gereinigt werden.

30. Verfahren nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, dass man die  
5 Peptide aus menschlichem Blut über an sich bekannte übliche Chromatographie-Verfahren in bekannter Weise isoliert.

31. Verfahren nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, dass man die  
10 Defensinpeptide oder ihre Derivate durch die üblichen Verfahren der chemischen Festphasen- und Flüssigphasen-Peptidsynthese aus den geschützten Aminosäuren, die in den angegebenen Sequenzen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 enthalten sind, herstellt, deblockiert und es mittels an sich bekannter Verfahren reinigt.

15 32. Arzneimittel, enthaltend eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 als aktiven Wirkstoff neben üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen.

33. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate  
20 oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Erkrankungen, die bei bakteriellen Organbesiedlungen entstehen.

34. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate  
25 oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Erkrankungen des menschlichen Organismus, insbesondere mit Beteiligung des Magen-Darm-Traktes, der Atemwege und des Urogenitalapparates.

30 35. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Erkrankungen des menschlichen Organismus, insbesondere

mit Beteiligung des Intugementes und seiner Anhangsdrüsen.

36. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur  
5 Behandlung von Systemerkrankungen bei Überproduktion oder Mangel der Defensinpeptide, insbesondere durch gegen die Defensinpeptide gebildete Antikörper oder zur Verwendung der Defensinpeptide nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Substitutionstherapie.

10 37. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von chronischen Erkrankungen, teils vergesellschaftet mit Erkrankungen gemäß Ansprüchen 33 bis 36, indem es in geeigneter Form für die Behandlung benutzt wird.

15 38. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von akuten Erkrankungen gemäß Ansprüchen 33 bis 37, indem es in geeigneter Form für die Behandlung in der Intensivpflege dieser  
20 Erkrankungen benutzt wird.

39. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur  
25 Behandlung der Störung der Fertilität, insbesondere bei Krankheiten der mit Oocyten verbundenen Spermienpenetrationsstörungen und Inidationsstörungen sowie Maturationsstörungen im männlichen Reproduktionsapparates, sowie als Kontrazeptivum.

40. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate  
30 oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Diagnose von Erkrankungen, insbesondere nach den Ansprüchen 33 bis 39, indem spezifische Antikörper gegen eines oder mehrerer der Defensinpeptide



nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 oder seiner Derivate oder seiner Fragmente hergestellt werden und die Blutkonzentration eines oder mehrerer der Defensinpeptide nach einem der Ansprüche 1 bis 28 über immunologische Verfahren gemessen wird.

5

41. Verwendung eines oder mehrerer der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 in verschiedenen galenischen Applikationsformen, insbesondere der lyophilisierten, mit Mannit aufgenommenen Form in sterilen Ampullen zur  
10 Auflösung in physiologischer Kochsalzlösung und/oder Infusionslösungen zur wiederholten Einzelinjektion und/oder Dauerinfusion in Mengen von 300 Mikrogramm bis 300 Milligramm eines oder mehrerer der Defensinpeptide nach Anspruch 1 pro Therapie-Einheit.

15 42. Verwendung der von den Defensinpeptiden nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28 abgeleiteten Gensonden und Genen zur lokalen und systemischen Gentherapie der Indikationen gemäß einem der Ansprüche 33 bis 39 in epithelialen Geweben und Organen.

20 43. Nukleinsäuresequenz codierend für eines oder mehrere der Defensinpeptide oder seiner Derivate oder seiner Fragmente nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 28

44. Nukleinsäure mit der Sequenz

25 ATGAGGATCCATTATCTTCTGTTTGCTTTGCTCTTCCTGTTTTTGGTGCCTGTTCCAG  
GTCATGGAGGAATCATAAACACATTACAGAAATATTATTGCAGAGTCAGAGGCGGCC  
GGTGTGCTGTGCTCAGCTGCCTTCCAAAGGAGGAACAGATCGGCAAGTGCTCGACG  
CGTGGCCGAAAATGCTGCCGAAGAAAGAAA  
kodierend für das Defensinpeptid hBD-5.

30

45. Nukleinsäure mit der Sequenz

- 32 -

CGAATTTGAATTGGACAGAATATGTGGTTATGGGACTGCCC GTTGCCGGAAGAAATG  
TCGCAGCCAAGAATACAGAATTGGAAGATGTCCCAACACCTATGCATGCTGTTT GAG  
AAAATGGGATGAGAGCTTACTGAATCGTACAAAACCC  
kodierend für das Defensinpeptid hBD-6.

5

46. Nukleinsäure mit der Sequenz

ATTTAAAAGTTGTTGACTGCAGGAGAAGTGAAGGCTTCTGCCAAGAATACTGTAATT  
ATATGGAAACACAAGTAGGCTACTGCTCTAAAAAGAAAGACGCCTGCTGTTTACATT  
AAAAGTATGTTGC

10 kodierend für das Defensinpeptid hBD-7.

47. Nukleinsäure mit der Sequenz

TTTGCTGTCTGTGAGTCGTGCAAGCTTGGTCGGGGAAAATGCAGGAAGGAGTGCTT  
GGAGAATGAGAAGCCCGATGGAAATTGCAGGCTGAACTTTCTCTGCTGCAGACAGA  
GGATC

15

kodierend für das Defensinpeptid hBD-8.

48. Nukleinsäure mit der Sequenz

AAATACCATCTGCCGTATGCAGCAAGGGATCTGCAGACTTTTTTTCTGCCATTCTGGT  
GAGAAAAAGCGTGACATTTGCTCTGATCCCTGGAATAGGTGTTGCGTATCAAATACA  
GATGAAGAAGGAAAAGAGAAACCAGAGATGGATGGCAGATCTGGGATCTAAAATAT  
AAGCTCCC

20

kodierend für das Defensinpeptid hBD-10.

25

49. Nukleinsäure mit der Sequenz

AGGGGAGCGGGCTACTCACCTCCAGCCTTTTGT CATCCAGGGGCAAATTCAAGGAG  
ATCTGTGAACGTCCAAATGGCTCCTGTCGGGACTTTTGCCTCGAAACAGAAATCCAT  
GTTGGGAGATGTTTAAATAGCCGACCCTGCTGCCTGCCTCTGGGGCATCAACCAAGA  
ATTGAGAGCACTACACCCAAAAAGGAC

30

kodierend für das Defensinpeptid hBD-11.

50. Nukleinsäure mit der Sequenz

- 33 -

CTCAAGACCCACCCCAGTCATGAGGACTTTCCCTTTTCTCTTTGCCGTGCTCTTCTTT  
CTGACCCCAGCCAAGAATGCATTTTTTGTGAGAAATGCAACAACTTAAAGGGACA  
TGCAAGAACAATTGCGGGAAAAATGAAGAACTTATTGCTCTCTGCCAGAAGTCTCTG  
AAATGCTGTCGGACCATCCAGCCATGTGGGAGCATTATAGAT

5 kodierend für das Defensinpeptid hBD-12.

51. Nukleinsäure mit der Sequenz

GTGATTTGGGTCCTGTGGAAGGTCATTGTCTCAATTTGTCTGGTGTTCGAGAAGAG  
ATGTCTGCAAAGTAGTAGAAGATCAAATTGGTGCCTGCCGAAGAAGGATGAAGTGTT  
10 GTAGAACATGGTGGATTTTAATGCCAATTCCAACACCACTTATCATGTCAGATTATCA  
AGAACCCCTTAAACATAAGTTGAAA

kodierend für das Defensinpeptid hBD-13.

52. Nukleinsäure mit der Sequenz

15 GAAGTCATGAAATGTTGGGGCAAGTCAGGCAGGTGCAGAACAACATGTAAAGAAAG  
TGAAGTATACTATATATTATGCAAACTGAGGCTAAGTGCTGTGTGGATCCCAAGTAT  
GTACCTGTAAAACCAAAATTAACAGACACAAATACAAGCCTGGAATCACTTCTGCA  
GTCTGACACCTCTCTTCCAACCTTGAGTCTCAACATCATGGGATCCTGCAGTTCTAT

kodierend für das Defensinpeptid hBD-14.

20

53. Nukleinsäure mit der Sequenz

GCAGGATTGAAACATGTTGGAATTTTCGTGGCTCCTGCCGTGACGAATGCCTGAAGA  
ATGAAAGGGTCTATGTTTTCTGCGTGAGTGGTAACTGTGCTGTTTGAAGCCCAAGG  
ACCAGCCACATTTACCACAGCATATAAAGAAT

25 kodierend für das Defensinpeptid hBD-15.

54. Nukleinsäure mit der Sequenz

TGAGGAAGGTAGCATAGTGTGCAGTTCACTGGACCAAAGCTTTGGCTGCACCTCTT  
CTGGAAAGCTGGCCATGGGGTCTTCATGATCATTGCAATTCTGCTGTTCCAGAAACC  
30 CACAGTAACCGAACAACCTTAAGAAGTGCTGGAATAACTATGTACAAGGACATTGCAG  
GAAAATCTGCAGAGTAAATGAAGTGCCTGAGGCACTATGTGAAAATGGGAGATACTG  
TTGCCTCAATATCAAGGAACTGGAAGCATGTAAAAAAATTACAAAGCCACCTCGTCC

- 34 -

AAAGCCAGCAACACTTGCACTGACTCTTCAAGACTATGTTACAATAATAGAAAATTTCC  
CCAAGCCTGAAGACACAGTCTACA

kodierend für das Defensinpeptid hBD-16.

5 55. Nukleinsäure mit der Sequenz

GGACTTGCAGCTTCATTTTGGGCTGCCTTAGCCATGAAGCTCCTTTTGCTGACTTTGA  
CTGTGCTGCTGCTCTTATCCCAGCTGACTCCAGGTGGCACCCAAAGATGCTGGAATC  
TTTATGGCAAATGCCGTTACAGATGCTCCAAGAAGGAAAGAGTCTATGTTTACTGCA  
TAAATAATAAAATGTGCTGCGTGAAGCCCAAGTACCAGCCAAAAGAAAGGTGGTGGC

10 CATTT

kodierend für das Defensinpeptid hBD-17.

56. Nukleinsäure mit der Sequenz

TTCCCAAGGACCATGAAACTCCTGCTGCTGGCTCTTCCTATGCTTGTGCTCCTACCCC

15 AAGTGATCCCAGCCTATAGTGGTGAAAAAAATGCTGGAACAGATCAGGGCACTGCA  
GGAAACAATGCAAAGATGGAGAAGCAGTGAAAGATACATGCAAAAATCTTCGAGCTT  
GCTGCATTCCATCCAATGAAGACCACAGGCGAGTTCCTGCGACATCTCCACACCCT  
TGAGTGACTCAACACCAGGAATTATTGATGATATTTTAACAGTAAGGTTACGACAG  
ACTACTTTGAAGTAAGCAGCAAGAAAGATATGGTTGAAGAGTCTGAGGCGGGAAGG  
20 GGAAGTGAAGACCTCTCTTCCAAATGTTCAACCATAGCTCA

kodierend für das Defensinpeptid hBD-18.

57. Nukleinsäure mit der Sequenz

ACCATGAAGCTCCTTTTTCCTATCTTTGCCAGCCTCATGCTACAGTACCAGGTGAACA

25 CAGAATTTATTGGCTTGAGACGCTGTTTAATGGGTTTGGGGAGATGCAGGGATCACT  
GCAATGTGGATGAAAAAGAGATACAGAAATGCAAGATGAAAAAATGTTGTGTTGGAC  
CAAAAGTGGTTAAATTGATTAATAAATACTACCTACAATATGGAACACCAAATGTACTTAA  
TGAAGACGTCCAAGAAATGCTAAAACCTGCCAAGAATTCTAGTGCTGTGATACAAAG  
AAAACATATTTTATCTGTTCTCCCCCAAATCAAAAGCACTAGCTTTTTTGCTAATACCA  
30 ACTTTGTCATCATTCCAAATGCCACCCCTATGAACTCTGCCACCATCAGCACTATGAC  
CCCAGGACAGATCACATACACTGCTACTTCTACCAAGAGTAACACCAAAGAAAGCAG

- 35 -

AGATTCTGCCACTGCCTCGCCACCACCAGCACCTCCACCAAACATACTGCCAAC  
ACCATCACTGGAGCTAGAGGAAGCAGAAGAGCAG  
kodierend für das Defensinpeptid hBD-19.

5 58. Nukleinsäure mit der Sequenz

TAGAGTGTGGATGGATGGACACTGCCGGTTGTTGTGCAAAGATGGTGAAGACAGC  
ATCATACGCTGCCGAAATCGTAAACGGTGCTGTGTTCTAGTCGTTATTTAACAATCC  
AACCAGTAACAATTCATGGAATCCTTGGCTGGACCACTCCTCAGATGTCCACAACAG  
CTCCAAAATGAAGACAAATATACTAATAGATAGAAA

10 kodierend für das Defensinpeptid hBD-20.

59. Nukleinsäure mit der Sequenz

AGCAAAGCTCATCTCTGCCGTGCTGCAGGGAACCCTATTTCTTCCCCTGCAGCTCA  
GCCACCTCCTCCTCTCAGGTCTGCCAGCCATGAACTTCTTTACCTGTTTCTTGCCAT  
15 CTTCTGGCCATAGAAGAACCAGTGATATCAGGCAAACGCCACATCCTTCGATGCAT  
GGGTAACAGTGGAATTTGTAGGGCCTCTTGCAAAAAGAACGAACAGCCCTACCTCTA  
TTGCAGAAATTGTCAGTCCTGCTGCCTCCAGTCCTACATGAGGATAAGCATTTCTGG  
CAAAGAGGAAAATACCGACTGGTCTTATGAGAAGCAGTGGCCAAGACTACCT  
kodierend für das Defensinpeptid hBD-22.

20

60. Nukleinsäure mit der Sequenz

TGAATTCAAACGGTGCTGGAAGGGTCAAGGGGCCTGCCAACTTACTGCACAAGGC  
AAGAACTTACATGCACCTGTGCCCCGGATGCGTCCCTGTGCTGTCTCTCCTATGCAT  
TGAAACCTCCACCGGTCCCCAAGCATGAATATGAG

25 kodierend für das Defensinpeptid hBD-23.

61. Nukleinsäure mit der Sequenz

CCTTGGAATCCATGTGAGCTTTACCAAGGCATGTGCAGAAACGCCTGCAGAGAATAT  
GAAATCCAATACTTAACCTGCCCAAATGATCAAAAAGTGCTGCCTGAACTTTCTGTGA  
30 AAATAACCAAGTTCTAAAAATGTGAAGGAGGATTACGACTCTAACTCCAACCTTGTCAGT  
TACAAACAGTTCAAGCTACTCTCACATT

kodierend für das Defensinpeptid hBD-24.

62. Nukleinsäure mit der Sequenz

CCAAAAATCTTGCTGGATCATAAAAGGACACTGCAGGAAAACTGCAAACCTGGTGA  
ACAGGTTAAAAAGCCATGTAAAAATGGTGACTATTGCTGCATTCCAAGCAACACAGA  
5 TTCT

kodierend für das Defensinpeptid hBD-25.

63. Nukleinsäure mit der Sequenz

ATGGATGGATCAGAAGGTGCTATTATGGAAGTGGCAGATGCAGGAAATCATGCAAA  
10 GAAATTGAGAGGAAGAAAGAAAAATGTGGGGAAAAACATATTTGCTGTGTCCCTAAA  
GAAAAGGATAAACTATCACACATTCACGACCAAAAAGAGACAAGTGAGCTATATATC  
kodierend für das Defensinpeptid hBD-26.

64. Nukleinsäure mit der Sequenz

15 CAATCCTCCTGCCTTGGCCTCCCAAAGTGCTGGAATTATAGGTGTGAGCCACTGCAC  
CTGGCCTATGCCTTTTATTGCCTCCTGCCTACCTCCTGCTGTTTGGAATGTGAAAGCA  
AGACTGGAGCTCTACCTTGGACTATGAAAAACAAGGACCTCACC  
kodierend für das Defensinpeptid hBD-27.

65. Nukleinsäure mit der Sequenz

20 GGGTCAAAATGTGTGAGTAACACCCCAGGATACTGCAGGACATGTTGCCACTGGGG  
GGAGACAGCATTGTTTCATGTGCAACGCTTCCAGAAAATGCTGCATCAGCTACTCCTT  
CCTGCCGAAGCCTGACCTACCACAGCTCATCGGTAACCACTGGCAATCAAGGAGAA  
GAAACACACAAAGGAAAGACAAGAAGCAACAAACGACCGTAACATCA

25 kodierend für das Defensinpeptid hBD-28.

66. Nukleinsäure mit der Sequenz

TTTGAACCCCAAAAATGTTGGAAGAATAATGTAGGACATTGCAGAAGACGATGTTTA  
GATACTGAAAGGTACATACTTCTTTGTAGGAACAAGCTATCATGCTGCATTTCTATAA  
30 TATCATATGAATATACTCGACGACCAGCATTTCTGTGATTACCTAGAGGATATAAC  
ATTGGATTATAGTGATGTGGACTCTTTTACTGGTTCCCCAGTATCTATGTTGAATGAT  
CTGATAACATTTGACACAACTAAATTTGGAGAAACCATGACACCTGAGACCAATACTC

- 37 -

CTGAGACTACTATGCCACCATCTGAGGCCACTACTCCCGAGACTACTATGCCACCAT  
CTGAGACTGCTACTTCCGAGACTATGCCACCACCTTCTCAGACAGCTCTTACTCATAA  
T

kodierend für das Defensinpeptid hBD-29.

5

67. Nukleinsäure mit der Sequenz

CTCAAAAATGCTTCAATAAAGTAACAGGCTATTGCAGGAAGAAATGCAAGGTAGGA  
GAAAGATATGAAATAGGATGTCTAAGTGGGAAATTATGTTGTGCTAATGATGAAGAA  
GAGAAAAACATGTGTCATTTAAGAAGCCACATCAACATTCTGGTGAGAAGCTGAGT  
GTGCTGCAGGATTACATCATCTTACCCACCATCACCATTTTCACAGTC

10

kodierend für das Defensinpeptid hBD-30.

68. Nukleinsäure mit der Sequenz

ATGAAGTCCCTACTGTTACCCTTGCAGTTTTTATGCTCCTGGCCCAATTGGTCTCAG  
GTAATTGGTATGTGAAAAAGTGTCTAAACGACGTTGGAATTTGCAAGAAGAAGTGCA  
AACCTGAAGAGATGCATGTAAAGAATGGTTGGGCAATGTGCGGCAAACAAAGGGAC  
TGCTGTGTTCCAGCTGACAGACGTGCTAATTATCCTGTTTTCTGTGTCCAGACAAAGA  
CTACAAGAATTTCAACAGTAACAGCAACAACAGCAACAACAACCTTTGATGATGACTAC  
TGCTTCGATGTCTTCGATGGCTCCTACCCCGTTTCTCCCACTGGT

15

20 kodierend für das Defensinpeptid hBD-31.

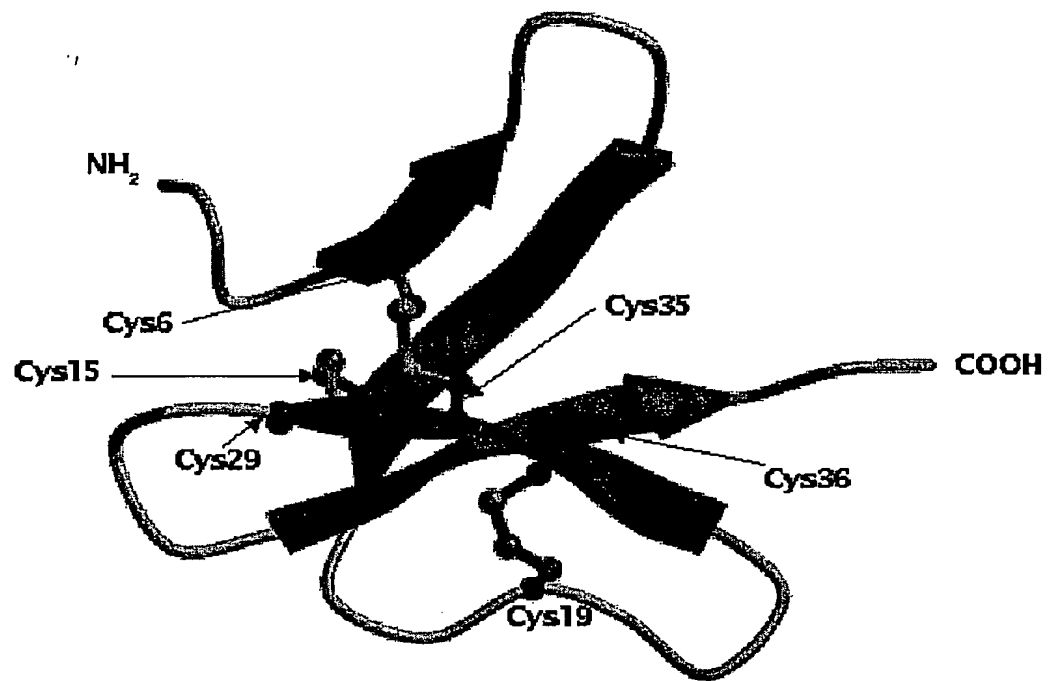
69. Nukleinsäure mit der Sequenz

ATTGAAACATGTTGGAATTTTCGTGGCTCCTGCCGTGACGAATGCCTGAAGAATGAA  
AGGGTCTATGTTTTCTGCGTGAGTGGTAACTGTGCTGTTTGAAGCCCAAGGACCAG  
CCACATTTACCACAGCATATAAAGAAT

25

kodierend für das Defensinpeptid hBD-32.

hBD16-norm



Figur 1



- 2 / 2 -

**HBD-16:**

hBD-16: green

with S-S-bonds between residues: 6-35, 15-29, 19-36

hBD-16: red

with S-S-bonds between residues: 6-15, 29-35, 19-36

5

Figur 2

10